

Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu

Guidelines for the use of second-generation long-acting antipsychotics

Marek Jarema¹, Adam Wichniak¹, Dominika Dudek²,
Jerzy Samochowiec³, Przemysław Bieńkowski⁴, Janusz Rybakowski⁵

¹ III Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Jarema

² Zakład Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii UJ CM
Kierownik: prof. dr hab. n. med. D. Dudek

³ Klinika Psychiatrii PUM w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Samochowiec

⁴ Zakład Farmakologii IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Bieńkowski

⁵ Klinika Psychiatrii Dorosłych UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

Summary

Long-acting injectable antipsychotics constitute a valuable alternative for the treatment of psychotic disorders, mainly schizophrenia. They assure a more stable drug level, improve treatment compliance, and increase the chances for favorable and long-lasting improvement. Additionally, the long-acting second-generation antipsychotics combine the values of long-acting injectable drugs with the values of atypical antipsychotics. Four second generation long-acting antipsychotics have been described: risperidone, olanzapine, aripiprazole and paliperidone. The indications for their use, treatment strategy, tolerance, and potential interactions are discussed.

Słowa kluczowe: schizofrenia, leki o przedłużonym działaniu, aripiprazol, olanzapina, paliperidon, risperidon, wskazówki stosowania

Key words: schizophrenia, long-acting antipsychotics, aripiprazole, olanzapine, paliperidone, risperidone, guidelines for use

Wstęp

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu (long-acting antipsychotic injections – LAI) stanowi istotną opcję w leczeniu zaburzeń psychicznych. Od wielu lat leki te były z powodzeniem stosowane w leczeniu zaburzeń psychotycznych, głównie schizofrenii, i ta forma leczenia zyskała wielu zwolenników.

Podstawowe warunki, które muszą być spełnione przy wyborze leczenia LAI, to:

1. Konieczność stosowania leczenia przeciwpsychotycznego;
2. Przewidywany długi okres leczenia;
3. Konieczność poprawy współpracy chorego w leczeniu.

Mylne jest dość powszechne przekonanie, że LAI stosuje się jedynie dlatego, aby uniknąć złej współpracy chorego przy leczeniu przeciwpsychotycznym. Stosowanie LAI nie jest tylko i wyłącznie inną formą podawania leku przeciwpsychotycznego. Leki o przedłużonym działaniu zapewniają przede wszystkim stabilny poziom substancji czynnej w organizmie, co daje pewność, iż leczenie przeciwpsychotyczne jest najbardziej skuteczne. Uważa się, że wahania poziomu leku nie sprzyjają utrzymaniu długotrwałej poprawy klinicznej, a więc zwiększają ryzyko pogorszenia stanu zdrowia pacjenta, w tym nawrotu psychozy lub ryzyka hospitalizacji, zwiększają ryzyko występowania uciążliwych dla chorego objawów ubocznych. Stosowanie LAI to lepsza jego biodostępność i bardziej przewidywalny związek pomiędzy dawką leku a jego poziomem w organizmie [1]. LAI zapewniają trwałą i skuteczną blokadę receptorów dopaminergicznych D2 w zakresie potrzebnym do kontroli istotnych objawów choroby, a badania przy użyciu PET i SPECT dowiodły, że dla utrzymania skuteczności leczenia podtrzymującego blokada powyżej 65% receptorów D2 nie jest potrzebna [2]. LAI zmniejszają również ryzyko nagłego odstawienia leku i uwalniają pacjenta od codziennej rutyny przyjmowania tabletek [3]. W dalszej perspektywie nieregularne przyjmowanie leków to pogorszenie stanu chorego, a także ryzyko większego obciążenia otoczenia chorego, pogorszenia jego relacji z otoczeniem, zmniejszenie szans na w miarę stabilne funkcjonowanie oraz niekorzystne subiektywne odczucia pacjenta towarzyszące wahaniom jego samopoczucia. Zmniejszenie niepokoju otoczenia chorego o to, czy pacjent stosuje się do zaleceń lekarskich, jest kolejnym ważnym czynnikiem przemawiającym na korzyść LAI [4]. Niektórzy autorzy twierdzą, że leczenie LAI powinno być rozważane jako istotna opcja terapeutyczna dla niemal wszystkich pacjentów [5].

Eksperci francuscy sugerują stosowanie LAI nie tylko w leczeniu schizofrenii, ale też zaburzeń schizoafektywnych, zaburzeń urojeniowych oraz w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD) [6].

Według Hamanna i wsp. [7] ok. połowa chorych pobierających leki przeciwpsychotyczne w szpitalach w Niemczech była otwarta wobec perspektywy LAI, ale jedynie ok. 30% otrzymywało takie leczenie. Jedną z przyczyn były mało wiarygodne argumenty psychiatrów przemawiające za wyborem takiego leczenia. Inną trudnością w stosowaniu LAI jest przesadna tendencja do łączenia ich z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Według przeglądowego opracowania Wheelera i wsp. [8] stosunkowo

duża liczba chorych leczonych risperidonem LAI otrzymywała jednocześnie inne leki przeciwpsychotyczne, co autorzy uważają za złą praktykę.

Warunkiem zastosowania LAI powinien być planowany stosunkowo długi okres leczenia. Jeżeli stan pacjenta nie wskazuje, aby leczenie przeciwpsychotyczne musiało trwać dostatecznie długo, słuszność podejmowania leczenia LAI staje się wątpliwa. Przez określenie „stosunkowo długi okres leczenia” należy rozumieć konieczność prowadzenia takiej terapii przez okres dłuższy niż kilka miesięcy. Chodzi głównie o to, żeby nie stosować tych leków doraźnie. Wprawdzie potrzeba doraźnego zastosowania leku przeciwpsychotycznego nie wyklucza możliwości leczenia LAI, ale trudno zgodzić się z koncepcją, że LAI będą stosowane do celów doraźnych, np. uspokojenia pobudzonego chorego. Należy pamiętać, że czas działania przeciwpsychotycznego leku w formie LAI jest dość długi (z reguły ponad 2 tygodnie), więc także i efekt sedatywny, który często stanowi główną przyczynę podania leku przeciwpsychotycznego, będzie utrzymywać się długo ponad czas potrzebny dla uspokojenia pacjenta.

Poza wątpliwościami pozostaje kolejny warunek do stosowania LAI: poprawa współpracy pacjenta w leczeniu. Wprawdzie podawanie iniekcji leku przeciwpsychotycznego raz na kilka tygodni nie gwarantuje pełnej współpracy chorego w leczeniu, jednak znacznie ją poprawia. Tandon [9] twierdzi, że skoro różne leki przeciwpsychotyczne mają podobną skuteczność, forma leku o przedłużonym działaniu zapewnia lepszą współpracę chorego w leczeniu. Trzeba natomiast pamiętać, że tak jak każda forma leczenia, podanie LAI wymaga zgody chorego, a więc jest też – w jakimś stopniu – zależne od jego woli. Co prawda obecne regulacje prawne dopuszczają przymusowe podanie leku (art. 18 pkt 6 Ustawy o ochronie zdrowia psychicznego [10]), ale celem tego jest przede wszystkim uniknięcie działań agresywnych ze strony osoby chorej, co głównie osiąga się, podając lek przeciwpsychotyczny lub przeciwłękowy w iniekcji. W tym kontekście należy odnieść się do wskazań refundacyjnych dotyczących leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji o przedłużonym działaniu (LAI2G), o czym będzie mowa dalej.

Należy pamiętać, że ocena współpracy pacjenta w leczeniu przeciwpsychotycznym jest trudna. Nie dysponujemy tu obiektywnym sposobem, poza oceną poziomu leku w surowicy. Metoda ta jest kosztowna, trudno dostępna i obciążająca chorego, który musi wyrazić zgodę na pobranie krwi do zbadania poziomu leku. Inne metody oceny współpracy są subiektywne i zawodne: liczenie tabletek, opakowań, dystrybucja leków przez osoby drugie, elektroniczne rejestrowanie otwarcia opakowania leku itp. Pewną formą poprawy współpracy chorego w leczeniu jest stosowanie tabletek szybko rozpuszczających się albo leku w roztworze. Stosowanie kwestionariusza do oceny współpracy, opracowanego przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne [11], stanowi istotną pomoc w lekarskiej ocenie współpracy w leczeniu.

Skoro stosowanie LAI niesie konkretne korzyści dla chorego, wymienione wyżej, to zastosowanie LAI2G jeszcze te korzyści zwiększa. Leki przeciwpsychotyczne II generacji stanowią cenną alternatywę dla leczenia zaburzeń psychotycznych czy afektywnych, gdyż różnią się one od klasycznych leków przeciwpsychotycznych zarówno skutecznością (przede wszystkim wobec objawów negatywnych i zaburzeń funkcji poznawczych), jak i tolerancją czy ryzykiem wystąpienia późnych powikłań

[12, 13]. Według Lafeuille i wsp. [14] stosowanie LAI2G w porównaniu z leczeniem doustnymi lekami atypowymi wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji. Część autorów uważa, że LAI2G są ogólnie podobnie tolerowane niż te same leki w formie doustnej [15], inni zaś piszą, że LAI2G są lepiej tolerowane niż leki klasyczne głównie ze względu na mniejsze ryzyko neurologicznych objawów ubocznych [16]. Przeglądy bieżącej wiedzy pozwalają uznać LAI2G za istotną opcję terapeutyczną, nieograniczoną do pacjentów niewspółpracujących w leczeniu [17]. Dlatego możliwość prowadzenia leczenia za pomocą LAI2G powinna być dokładnie znana.

W celu opracowania niniejszych wskazówek przeszukano bazę danych PubMed przy użyciu narzędzia Medical Subject Headings (MeSH) według następujących haseł nagłówkowych: nagłówek schizofrenia z określnikami: aripiprazole, olanzapine, risperidone, paliperidone, tolerability, drug interactions, indications, treatment w powiązaniu z nagłówkiem aripiprazole, olanzapine, risperidone, paliperidone, tolerability, drug interactions, indications, treatment: ("Schizophrenia" [Mesh]) and "wskazane powyżej słowa klucze" [Mesh], wybierając jednocześnie następujące filtry: dostępny artykuł pełnotekstowy, opublikowany w ciągu ostatnich 5 lat (od 1 stycznia 2009 r. do 31 grudnia 2013 r.), dotyczący badań klinicznych, napisany w języku angielskim. Otrzymano prace w różnym stopniu odnoszące się do tematyki leczenia wymienionymi lekami w schizofrenii.

Risperidon LAI

Wskazania do stosowania

Opis z charakterystyki produktu leczniczego z dnia 21 września 2012 roku [18] informuje, że risperidon LAI stosuje się „w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u pacjentów aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi”.

Zasady rozpoczynania leczenia

Przed podaniem risperidonu LAI (RLAI) chory powinien być leczony lekiem przeciwpsychotycznym. Zaleca się, aby lekiem tym był risperidon, chociaż możliwe jest także stosowanie innego leku przeciwpsychotycznego. W tym drugim przypadku powinno się jednak zmienić ten lek na risperidon, aby upewnić się, że chory odnosi korzyść z leczenia risperidonem i nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Czasu tego leczenia (risperidonem doustnym), po zmianie z leczenia innym lekiem przeciwpsychotycznym, nie definiuje się, ale doświadczenie kliniczne wskazuje, że nie powinien to być okres krótszy niż 2 tygodnie. Oczywiście nie dotyczy to chorych, u których przed podaniem RLAI prowadzono leczenie risperidonem w formie doustnej; tu minimalnego okresu takiego leczenia nie definiuje się, gdyż zależy to od indywidualnych potrzeb chorego.

Dawkowanie

Obecnie dostępne są następujące dawki: 25 mg, 37,5 mg i 50 mg. Zalecany dobór dawek RLAI przedstawia tabela 1.

Tabela 1. **Dobór dawki RLAI**

Dawka risperidonu doustnie	≤ 4 mg dziennie	4 do 6 mg dziennie	> 6 mg dziennie
Dawka RLAI	25 mg co 2 tygodnie	37,5 mg co 2 tygodnie	37,5 mg co 2 tygodnie

Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia RLAI chory był leczony innym lekiem niż risperidon w formie doustnej, należy zmienić leczenie z innego leku na risperidon. Sugerowane dawki niektórych najczęściej stosowanych leków przeciwpsychotycznych w odniesieniu do risperidonu w formie doustnej ilustruje tabela 2.

Tabela 2. **Porównanie dawek risperidonu i innych leków przeciwpsychotycznych**

Dawka risperidonu doustnie	do 4 mg dziennie	od 4 do 6 mg dziennie
Amisulpryd	do 600 mg	do 800 mg
Aripiprazol	do 15 mg	do 30 mg
Haloperidol	do 10 mg	> 10 mg
Olanzapina	do 15 mg	do 25 mg
Perazyna	do 500 mg	do 800 mg
Sulpiryd	do 400 mg	do 800 mg
Ziprasidon	do 80 mg	do 160 mg
Zuklopentiksol	do 30 mg	do 30 mg

Prowadzenie leczenia

RLAI stosuje się w najniższej możliwej dawce podawanej zwykle co 2 tygodnie. Odstępy pomiędzy kolejnymi iniekcjami można wydłużać, jeżeli skuteczność leczenia jest dobra, a ewentualne objawy niepożądane wymagają albo obniżenia dawki RLAI (co jest możliwe w przypadku dawek wyższych niż 25 mg), albo stosowania leków korygujących. Nie zaleca się podawania RLAI rzadziej niż co 4 tygodnie. Trzeba pamiętać, że w przypadku podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia RLAI, poziom risperidonu w organizmie chorego będzie się utrzymywał co najmniej przez 3 tygodnie od ostatniej iniekcji. Jeżeli istnieje potrzeba zwiększenia dawki RLAI, nie powinno się tego robić częściej niż co 4 tygodnie. Należy przy tym odczekać co najmniej 3 tygodnie od ostatniej iniekcji, aby móc ocenić, czy jest to konieczne. Nie należy zwiększać dawki leku ponad 50 mg co 2 tygodnie. U osób starszych zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki RLAI, z reguły 25 mg co 2 tygodnie. Dawkę maksymalną (50 mg co 2 tygodnie) można stosować wyjątkowo i ostrożnie. Nie zaleca się stosowania leku u osób poniżej 18. r.ż.

Tolerancja

RLAI jest ogólnie dobrze tolerowany. Możliwe objawy uboczne w czasie leczenia są takie same jak przy leczeniu risperidonem doustnym, poza możliwością wystąpienia zmiany w miejscu iniekcji domięśniowej. Najczęściej (u ponad 1/10 leczonych chorych) odnotowanymi objawami niepożądanymi były: bezsenność, lęk, ból głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, parkinsonizm, depresja, akatyzja, wzrost stężenia prolaktyny. Jeżeli u chorego leczonego RLAI wystąpią objawy niepożądane, należy w pierwszej kolejności rozważyć zmniejszenie dawki leku, następnie zwiększenie odstępów między iniekcjami; te działania nie mogą w żadnej mierze zagrozić skuteczności przeciwpsychotycznej RLAI. W dalszej kolejności należy rozważyć podawanie leków korygujących objawy niepożądane. Ostrożności wymaga stosowanie RLAI u chorych z otępieniem oraz z chorobami naczyniowymi mózgu. Ryzyko zdarzeń niepożądanych, a nawet zgonu w takich przypadkach jest większe, ale mechanizm tego nie jest znany. Zwiększone ryzyko zgonów zanotowano u chorych leczonych jednocześnie RLAI i furosemidem (dane z charakterystyki produktu). Analiza 64 badań klinicznych dowiodła, że ryzyko sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (omdlenia, tachykardia, obrzęki, przemijające epizody niedokrwienne) u chorych leczonych risperidonem lub paliperidonem jest wyższe niż u otrzymujących placebo [19]. Analiza ryzyka sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych lub cukrzycy wśród chorych leczonych risperidonem wykazała podobne ryzyko ich wystąpienia jak u chorych leczonych innymi lekami (kwetiapiną czy olanzapiną); ryzyko to było niższe u chorych leczonych aripiprazolem [20]. Dane te dotyczą jednak risperidonu w formie doustnej, a nie RLAI. Przeciwwskazaniem do stosowania RLAI jest nadwrażliwość na risperidon lub jakąkolwiek substancję pomocniczą.

Interakcje

Wpływ jednoczesnego podawania niektórych leków często stosowanych w psychiatrii i RLAI może skutkować istotnymi interakcjami, co przedstawia tabela 3.

Tabela 3. **Potencjalne interakcje RLAI**

Lek	Wpływ na poziom RLAI
L-dopa i agoniści DA	Antagonizm
Karbamazepina i inne induktory CYP3A4	Zmniejszenie stężenia RLAI
Fluoksetyna, paroksetyna i inne inhibitory CYP2D6	Zwiększenie stężenia RLAI
Neuroleptyki fenotiazynowe, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, β -bloker	Zwiększenie stężenia RLAI
Lit, pochodne kw. walproinowego, donepezyl	Bez wpływu na poziom RLAI

Wszystkie omawiane LAI (risperidon, olanzapina, aripiprazol i paliperidon) nie powinny być stosowane w ciąży i w okresie karmienia, mogą też wpływać na prowadzenie pojazdów mechanicznych.

Wskazania refundacyjne

Wskazania refundacyjne nie są równoznaczne ze wskazaniami do stosowania produktu leczniczego i wynikają z określonej polityki lekowej państwa. RLAI jest refundowany [13] u chorych, u których leczenie innymi lekami, klasycznymi lub LP2G, nie dawało w przeszłości lub nie daje obecnie pożądanego efektu z powodu uporczywego braku współpracy chorych przy leczeniu tymi lekami. Poprzez „udokumentowany uporczywy brak współpracy” chorego w leczeniu należy rozumieć długotrwale (trwające co najmniej 4 tygodnie) i utrzymujące się, mimo prób zmiany postępowania chorego, co najmniej jedno z poniższych:

1. niestosowanie się chorego do zaleceń lekarza w przedmiocie przyjmowania leku w zaleconej dawce i w zalecony sposób; przez zalecenia lekarza rozumie się poinformowanie chorego o konieczności i sposobie leczenia (czyli wyboru leku, jego dawkowania i formy podawania leku),
2. stosowanie leków i ich dawek niezgodnych z zaleceniem lekarza,
3. dokonywanie przerw w przyjmowaniu leków, które nie są zalecane przez lekarza ani uzasadnione medycznie,
4. niezgłaszanie się na kolejne wizyty do lekarza w sytuacji, gdy powoduje to niezalecane zmiany w przyjmowaniu leków.

Aripiprazol LAI

Aripiprazol jest lekiem przeciwpsychotycznym o unikalnym mechanizmie działania; poza antagonizmem wobec receptorów serotoninowych 5-HT₂ jest częściowym agonistą receptorów D₂ i 5-HT_{1A}, co odróżnia go od innych atypowych leków przeciwpsychotycznych, dlatego bywa też nazywany lekiem przeciwpsychotycznym trzeciej generacji. Od lutego 2013 roku jego forma o przedłużonym uwalnianiu, do stosowania w iniekcjach raz na 4 tygodnie, stała się dostępna w USA, a następnie w listopadzie 2013 roku lek został zarejestrowany w Europie, m.in. w Polsce.

Aripiprazol w formie iniekcji o przedłużonym działaniu (ALAI) jest nie mniej skuteczny niż postać doustna w dawce 10–30 mg [21]. Wykazano, iż przestawienie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii z doustnego leku przeciwpsychotycznego na ALAI istotnie redukuje potrzebę hospitalizacji [22]. Jest to ważne nie tylko z punktu widzenia dobra chorego, dla którego przyjęcie do szpitala psychiatrycznego jest zawsze trudnym przeżyciem, ale i z powodu realnego zmniejszenia obciążenia systemu opieki zdrowotnej i redukcji kosztów leczenia.

Wskazanie do stosowania

Lek ten bywa stosowany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u pacjentów, u których uzyskano stabilny stan za pomocą leków przeciwpsychotycznych podawanych doustnie. ALAI nie należy stosować u osób starszych z otępieniem. Podobnie jak w przypadku innych atypowych leków przeciwpsychotycznych, istnieje zwiększone ryzyko zgonu, przede wszystkim z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ze względu na

brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa ALAI u dzieci i młodzieży lek ten nie jest rekomendowany do stosowania u osób poniżej 18. roku życia.

Rozpoczynanie leczenia

U osób, które nie były dotychczas leczone aripiprazolem, rozpocząć należy podawanie formy doustnej leku w celu oceny jego tolerancji. U pacjentów uprzednio stosujących doustny aripiprazol należy podać iniekcję 400 mg ALAI, równocześnie kontynuując lek doustny przez 14 dni, aby utrzymać stabilny poziom leku we krwi. Zasada kontynuowania leczenia doustnego przez dwa tygodnie od podania pierwszej iniekcji dotyczy również chorych w przeszłości dobrze tolerujących aripiprazol, u których aktualnie stosowany inny lek przeciwpsychotyczny jest zamieniany na ALAI. Po tym czasie można wycofać formę doustną, kontynuując iniekcje 400 mg ALAI co 4 tygodnie.

Prowadzenie leczenia

Rekomendowaną dawką ALAI jest 400 mg podawane co 4 tygodnie. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych można zmniejszyć dawkę do 300 mg co 4 tygodnie. Jeśli iniekcja została pominięta (czas od ostatniej iniekcji wynosi > 6 tygodni), należy podać ALAI i równocześnie aripiprazol w formie doustnej przez 14 dni. Po zaprzestaniu podawania iniekcji należy pamiętać o utrzymywaniu się poziomu aripiprazolu w organizmie; okres półtrwania ($T_{1/2}$) leku wynosi 47 dni dla dawki 400 mg i 30 dni dla dawki 300 mg. Nie ustalono skutecznej i bezpiecznej dawki dla pacjentów powyżej 65. r.ż., jednak doświadczenie kliniczne wskazuje na zasadność rozpoczynania leczenia od niższej dawki (300 mg).

Tolerancja

Bezpieczeństwo stosowania i najczęstsze objawy uboczne stosowania ALAI są podobne jak w przypadku aripiprazolu stosowanego doustnie. W badaniu Fleischhacker'a i wsp. [21] najczęstsze działania niepożądane obejmowały bezsenność, akatyzę oraz zmianę masy ciała (zmniejszenie lub wzrost) i występowały u 9–12% pacjentów. U 7,5% chorych otrzymujących ALAI w dawce 400 mg w miejscu podania iniekcji wystąpił ból o niewielkim nasileniu, który zmniejszał się po kolejnych podaniach leku. W badaniu Kane'a i wsp. [23] najczęściej raportowane objawy niepożądane obejmowały bezsenność (27%), drżenia (16%) i bóle głowy (16%). Nie stwierdzono hiperprolaktynemii, zmian odcinka QTc w EKG, ortostatycznej hipotonii ani zaburzeń metabolicznych. Przeciwwskazaniem do stosowania ALAI jest nadwrażliwość na aripiprazol lub jakąkolwiek substancję pomocniczą.

Interakcje lekowe

Aripiprazol jest metabolizowany przez enzymy 3A4 i 2D6 cytochromu P-450. Tabela 4 przedstawia niektóre istotne klinicznie interakcje ALAI.

Tabela 4. **Potencjalne interakcje lekowe ALAI [24]**

Lek	Wpływ na poziom ALAI
Karbamazepina i inne induktory CYP3A4	Zmniejszenie stężenia ALAI
Ketokonazol i inne inhibitory CYP3A4	Zwiększenie stężenia ALAI
Chinidyna i inne inhibitory CYP2D6	Zwiększenie stężenia ALAI
Lit, pochodne kw. walproinowego	Bez wpływu na poziom ALAI

Wskazania refundacyjne

W chwili przygotowania tego tekstu ALAI nie był lekiem refundowanym.

Olanzapina LAI

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji o działaniu wieloreceptorowym, obejmującym receptory serotoninowe (5-HT_{2A} i 2C, 5-HT₃, 5-HT₆), dopaminowe (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅), muskarynowe (M₁–M₅), α -1-adrenergiczne i histaminowe H₁ [25]. Wieloreceptorowy mechanizm działania jest prawdopodobnie związany z wysoką skutecznością przeciwpsychotyczną olanzapiny, potwierdzoną w badaniach bezpośrednio porównujących olanzapinę z innymi lekami przeciwpsychotycznymi [26, 27]. Wywiera ona również korzystne działanie na objawy afektywne.

Wskazania do stosowania

Olanzapina LAI (OLAI) zarejestrowana jest w Polsce do leczenia podtrzymującego dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej. Ze względu na brak badań nie zaleca się stosowania OLAI u pacjentów w wieku powyżej 65 lat oraz dzieci i młodzieży. Stosowanie leku nie jest również zalecane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby [25].

Rozpoczynanie leczenia

Gdy stan pacjenta ulega stabilizacji podczas leczenia olanzapiną przyjmowaną doustnie, OLAI powinna być podana w najniższej możliwej dawce, zwykle w odstępach co 4 tygodnie. Lek powinien być podawany głęboko w miesiąc pośladowy. Jego podanie powinno odbywać się w warunkach pozwalających na obserwację pacjenta

po iniekcji i zapewniających właściwą opiekę medyczną w razie wystąpienia zespołu poiniekcyjnego (patrz: Tolerancja leczenia).

Dawkowanie

OLAI dostępna jest w trzech dawkach (210 mg, 300 mg i 405 mg), w formie proszku (jednowodny embonian olanzapiny) i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Zalecany schemat przeliczenia dawki z olanzapiny w postaci doustnej na OLAI przedstawia tabela 5.

Tabela 5. Zalecany schemat przeliczenia dawki z olanzapiny w postaci doustnej na OLAI [25]

Stosowana dawka olanzapiny w postaci doustnej	Zalecana dawka początkowa olanzapiny LAI	Dawka podtrzymująca (po 2 miesiącach leczenia) olanzapiny LAI
10 mg/dobę	210 mg co 2 tygodnie lub 405 mg co 4 tygodnie	150 mg* co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie
15 mg/ dobę	300 mg co 2 tygodnie	210 mg co 2 tygodnie lub 405 mg co 4 tygodnie
20 mg/ dobę	300 mg co 2 tygodnie	300 mg co 2 tygodnie

* ½ ampułki z 300 mg

Po podaniu domięśniowym OLAI proces powolnego rozpuszczania soli embonianu olanzapiny w tkance mięśniowej rozpoczyna się natychmiast i trwa w sposób ciągle ponad 4 tygodnie. Następnie w okresie 8 do 12 tygodni uwalnianie leku stopniowo się zmniejsza. Całkowita eliminacja leku następuje po około 6–8 miesiącach od podania (okres półtrwania OLAI wynosi 30 dni).

Prowadzenie leczenia

W leczeniu podtrzymującym OLAI najczęściej stosuje się w najniższej możliwej dawce podawanej zwykle co 4 tygodnie. Choć w badaniach klinicznych po podaniu OLAI nie stosowano suplementacji olanzapiną w postaci doustnej i nie jest ona wymagana, jeśli lekarz ze względów klinicznych decyduje o krótkotrwałym stosowaniu olanzapiny w obu postaciach, przeliczona dawka łączna olanzapiny nie powinna być większa od jej maksymalnej zarejestrowanej dawki (20 mg/d). Należy rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku istnienia więcej niż jednego czynnika, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu olanzapiny (np. płeć żeńska, podeszły wiek, pacjent niepalący tytoniu, politerapia) [25].

Tolerancja

Olanzapina wykazuje większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT_{2A} niż do receptorów dopaminowych D₂. W związku z tym ryzyko wystąpienia niepożądanych objawów pozapiramidowych w trakcie leczenia olanzapiną jest niskie,

co pozytywnie ją wyróżnia w porównaniu z licznymi innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Ograniczeniem w stosowaniu leku jest ryzyko powodowania przez olanzapinę przyrostu masy ciała i zaburzeń metabolicznych. U pacjentów nią leczonych obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów oraz wystąpienie hiperglikemii, rozwój albo nasilenie cukrzycy, w tym (rzadko) zagrażającej życiu kwasicy ketonowej i śpiączki. Z tego powodu każdy pacjent przed rozpoczęciem i okresowo w trakcie leczenia OLAI powinien być starannie oceniany w celu uniknięcia zaburzeń metabolicznych. Zalecenia polskiego zespołu ekspertów w tym zakresie zawiera tabela 6 [28].

Tabela 6. Postępowanie w celu uniknięcia zaburzeń metabolicznych u chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi [28]

Dokładny wywiad (w tym obciążenie rodzinne)
Kontrola parametrów metabolicznych:
przed leczeniem: (ocena O-B-G-Li-RR) obwód pasa, wskaźnik BMI, glikemia (na czczo), lipidogram, ciśnienie krwi (RR);
po 4 tygodniach: BMI, RR
po 8 tygodniach: BMI
po 12 tygodniach: BMI, RR, glikemia, lipidogram
kwartalnie: BMI, obwód pasa
W razie stwierdzenia odchyłań od normy – powtórzenie badań, weryfikacja leczenia przeciwpsychotycznego
W razie utrzymywania się odchyłań od normy w badaniach laboratoryjnych lub wzrostu BMI albo obwodu pasa: kontrola diety i stylu życia, wykluczenie choroby somatycznej, zmniejszenie dawki leku przeciwpsychotycznego, zmiana na lek o mniejszym ryzyku zaburzeń metabolicznych (aripiprazol, ziprasidon, sertindol)

Zespół poiniekcyjny po podaniu OLAI to zdarzenie występujące rzadko, poniżej 1 raz na 1 000 wstrzyknięć, związane z nagłym wzrostem stężenia olanzapiny we krwi. Ze względu na nasilone objawy, które mogą wystąpić w takiej sytuacji, obejmujące nadmierną sedację (o nasileniu od łagodnego do śpiączki) i (lub) stan majaczeniowy (w tym splątanie, dezorientacja), pobudzenie, lęk i inne zaburzenia funkcji poznawczych, po każdym wstrzyknięciu OLAI należy obserwować pacjenta przez co najmniej 3 godziny w warunkach placówki służby zdrowia. Bezpośrednio przed opuszczeniem placówki przez pacjenta należy upewnić się, że jest on świadomy, zorientowany i nie występują u niego żadne objawy przedawkowania leku. Jeśli istnieje podejrzenie przedawkowania olanzapiny, należy zapewnić ścisły nadzór medyczny i obserwować pacjenta do czasu ustąpienia objawów zespołu poiniekcyjnego. Nie jest zalecane podejmowanie działań mających na celu przyspieszenie eliminacji leku. We wszystkich zgłoszonych przypadkach zespołu poiniekcyjnego całkowite samoistne ustąpienie objawów następowało w ciągu 24–72 godzin po podaniu leku [25].

Inne działania niepożądane OLAI są podobne jak w przypadku olanzapiny w postaci doustnej. Najczęstsze z nich to: nadmierna senność, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, eozynofilia, hipotonia ortostatyczna, zaparcia, suchość w ustach, przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności AST i ALT, wysypki, astenia, zmęczenie. Ze względu na stabilne stężenie leku we krwi iniekcje LAI mogą być lepiej

tolerowane, szczególnie w zakresie odczuwania nadmiernej senności i zmęczenia oraz hipotonii ortostatycznej niż olanzapina w postaci doustnej. Częstość występowania działań niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia wynosiła około 8%. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym występującym w miejscu wstrzyknięcia był ból (5%) [25]. Przeciwwskazaniem do stosowania OLAI jest nadwrażliwość na olanzapinę lub jakąkolwiek substancję pomocniczą.

Interakcje lekowe

Olanzapina metabolizowana jest w wątrobie przy udziale CYP1A2. Jej metabolizm może być indukowany przez palenie tytoniu i przyjmowanie karbamazepiny, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia olanzapiny. Istotne hamowanie jej metabolizmu powoduje fluwoksamina, średnio o 54% u niepalących kobiet i o 77% u palących mężczyzn, oraz antybiotyk cyprofloksacyna. Olanzapina nie hamuje i nie indukuje głównych izoenzymów CYP450, dlatego też nie należy się spodziewać żadnych szczególnych interakcji z innymi lekami [25]. Należy zachować ostrożność u pacjentów spożywających alkohol lub stosujących leki mogące hamować aktywność OUN (benzodiazepiny, inne leki przeciwpsychotyczne) oraz stosując jednocześnie olanzapinę z lekami, które powodują wydłużenie odstępu QTc (tab. 7).

Tabela 7. Potencjalne interakcje lekowe OLAI

Lek	Wpływ na poziom OLAI
Karbamazepina	Zmniejszenie stężenia OLAI
Fluwoksamina	Zwiększenie stężenia OLAI
Cyprofloksacyna	Zwiększenie stężenia OLAI
Palenie tytoniu	Zmniejszenie stężenia OLAI

Wskazania refundacyjne

W Polsce OLAI jest refundowana u dorosłych pacjentów chorujących na schizofrenię, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Definicja „uporczywego braku współpracy” została opisana w podrozdziale dotyczącym risperidonu LAI.

Paliperidon

Paliperidon blokuje działanie monoamin, silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT₂ i dopaminergicznymi D₂, blokuje receptory α -1-adrenergiczne, H₁-histaminergiczne i α -2-adrenergiczne. Paliperidon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż jest silnym antagonistą receptorów D₂ (co ma związek z łagodzeniem objawów wytwórczych schizofrenii), powoduje rzadziej stany katalept-

tyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki. Ośrodkowe działanie antagonistyczne na układ serotonergiczny może odpowiadać za mniejszą tendencję paliperidonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych. Risperidon podawany doustnie lub domięśniowo jest w różnym stopniu metabolizowany do paliperidonu [29].

Wskazania do stosowania

Lek powinien być stosowany przez dorosłych chorych na schizofrenię, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie risperidonem lub paliperidonem. Trzeba pamiętać, że paliperidon dostępny jest zarówno w formie doustnej, jak i formie o przedłużonym działaniu (PLAI). W dalszej części tego podrozdziału będzie mowa o paliperidonie w formie o przedłużonym działaniu.

Rozpoczynanie leczenia

PLAI powinien być stosowany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów leczonych paliperidonem lub risperidonem. U części chorych na schizofrenię, którzy wcześniej dobrze reagowali na leczenie doustnym paliperidonem lub risperidonem, można go stosować bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychotyczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji. Jeżeli pacjent wcześniej był leczony innym lekiem, powinien najpierw otrzymać doustnie risperidon lub paliperidon, a dopiero potem – paliperidon LAI.

Dawkowanie

PLAI dostępny jest w następujących dawkach (zawiesina do iniekcji o przedłużonym uwalnianiu): 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg oraz 150 mg. Zaleca się rozpoczęcie stosowania PLAII od dawki 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg tydzień później (dzień 8.). W obu przypadkach produkt leczniczy należy podawać do mięśnia naramiennego, aby szybko uzyskać stężenie terapeutyczne. Zalecana, podawana co miesiąc dawka podtrzymująca wynosi 75 mg; u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanym zakresie od 25 do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji leku i/lub skuteczności. Pacjenci z nadwagą lub otyli mogą wymagać większych dawek. Po podaniu drugiej dawki, kolejne comiesięczne dawki podtrzymujące można wstrzykiwać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. Dostosowanie dawki podtrzymującej można przeprowadzać co miesiąc. Podczas dobierania dawki należy uwzględnić charakterystykę przedłużonego uwalniania PLAII, ponieważ całkowity skutek leczniczy podawania tego leku może uwidocznić się dopiero po kilku miesiącach. W wyjątkowych sytuacjach można zastosować tolerancję 1–2 dni przy podawaniu kolejnych dawek PLAII. W stanie stabilnym kolejną comiesięczną dawkę PLAII można podać z tolerancją do kilku dni.

Prowadzenie leczenia

Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania doustnego risperidonu lub paliperidonu z PLAI. W momencie rozpoczęcia leczenia PLAI można przerwać podawanie stosowanego wcześniej jednego z podanych środków. Stosowanie PLAI należy rozpocząć od dawki 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg tydzień później (dzień 8.). Przystawiając pacjenta z leczenia risperidonem w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu na leczenie PLAI, należy ten ostatni lek podać zamiast kolejnej iniekcji RLAI. Następnie należy kontynuować stosowanie PLAI w odstępach miesięcznych. W takim przypadku nie jest wymagane podanie kolejnej iniekcji PLAI w 8 dni po pierwszej iniekcji PLAI. U pacjentów, których stan ustabilizowano wcześniej za pomocą różnych dawek RLAI, sugeruje się dobór dawek PLAI, które przedstawia tabela 8.

Tabela 8. **Przeliczenie dawek RLAI na PLAI [29]**

Poprzednia dawka RLAI	Dawka PLAI
25 mg co 2 tygodnie	50 mg co miesiąc
37,5 mg co 2 tygodnie	75 mg co miesiąc
50 mg co 2 tygodnie	100 mg co miesiąc

W przypadku decyzji o zaprzestaniu leczenia PLAI należy wziąć pod uwagę przedłużony charakter uwalniania paliperidonu. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi innych leków przeciwpsychotycznych należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji stosowania leku zwalczającego objawy pozapiramidowe. PLAI nie powinno się stosować u chorych w ostrej psychozie i/lub pobudzonych, gdy wymagane jest natychmiastowe złagodzenie objawów. Nie badano stosowania PLAI u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem [30].

Tolerancja

Lek jest ogólnie dobrze tolerowany. Ewentualne objawy ubocznego działania leku są podobne jak te dotyczące risperidonu (patrz wyżej). W czasie leczenia paliperidonem obserwowano bezsenność, ból głowy, zwiększenie masy ciała, reakcje w miejscu wstrzyknięć, pobudzenie, senność, akatyzię (wyraźnie zależną od dawki), nudności, zaparcia, zawroty głowy, drżenie, wymioty, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunkę i częstoskurcz. Należy zachować ostrożność, gdy paliperidon podawany jest pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT, a także podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT. Podobnie jak inne produkty lecznicze o właściwościach antagonistycznych w stosunku do receptorów dopaminy, których podawanie może być związane z pojawianiem się późnych dyskinez, ryzyko to dotyczy także PLAI. Jeśli wystąpią objawy późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperidonu.

Paliperidon należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których w trakcie jego stosowania poziom prolaktyny ulega podwyższeniu. Paliperidon może wywoływać u

niektórych pacjentów hipotonię ortostatyczną. PLAI należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. niewydolnością serca, zawałem lub niedokrwieniem serca albo zaburzeniami przewodnictwa), chorobą naczyń mózgowych lub stanami predysponującymi pacjenta do niedociśnienia (np. odwodnienie i hipowolemia). PLAI należy również stosować ostrożnie u pacjentów, u których występowały wcześniej drgawki lub stany mogące obniżyć próg drgawkowy. Nie zaleca się stosowania PLAI u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) lub z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha). U pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, u których występuje ryzyko udaru mózgu, należy zachować ostrożność podczas stosowania PLAI. Przeciwwskazaniem do jego stosowania jest nadwrażliwość na risperidon, paliperidon lub jakąkolwiek substancję pomocniczą.

Interakcje lekowe

Ponieważ paliperidon nie jest w dużym stopniu metabolizowany przez wątrobę, nie przewiduje się istotnych interakcji PLAI z produktami leczniczymi metabolizowanymi za pomocą cytochromu P450 (tabela 9) [1].

Tabela 9. Potencjalne interakcje lekowe PLAI [1]

Lek	Wpływ na poziom PLAI
Paroksetyna	Bez zmian
Karbamazepina	Zmniejszenie stężenia PLAI
Walproinian	Zwiększenie stężenia PLAI (nieistotne klinicznie)
Risperidon	Zwiększenie stężenia PLAI

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania PLAI wraz z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT, np. lekami przeciwartmicznymi klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) oraz lekami przeciwartmicznymi klasy III (np. amiodaron, sotalol), a także niektórymi lekami przeciwhistaminowymi i lekami przeciwpsychotycznymi. Należy zachować ostrożność, stosując PLAI w połączeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi ośrodkowo, np. anksjolitykami, większością leków przeciwpsychotycznych, lekami nasennymi, opioidami lub alkoholem.

Zaleca się ostrożność, jeśli paliperidon podawany jest z innymi produktami leczniczymi, które obniżają próg drgawkowy, np. fenotiazynami lub butyrofenonami, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz tramadolem [29].

Wskazania refundacyjne

W chwili przygotowania tego tekstu PLAI nie był lekiem refundowanym.

Piśmiennictwo

1. Graffino M, Montemegni C, Mingrone C, Rocca P. *Long acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a review of literature*. Riv. Psichiatr. 2014; 49: 115–123.
2. Uchida H, Suzuki T. *Dose and dosing frequency of long-acting injectable antipsychotics: a systematic review of PET and SPECT data and clinical implications*. J. Clin. Psychopharmacol. 2014; 34(6): 728–735.
3. Bera RB. *Patient outcomes within schizophrenia treatment: a look at the role of long-acting injectable antipsychotics*. J. Clin. Psychiatry 2014; 75(supl. 2): 30–33.
4. Kane J, Kishimoto T, Correl CU. *Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry*. J. Clin. Epidemiol. 2013; 60: S37–S41.
5. Malla A, Tibbo P, Chue P, Levy E, Manchanda R, Teehan M. i wsp. *Long-acting injectable antipsychotics: recommendations for clinicians*. Can. J. Psychiatry 2013; 58(supl. 1): 30S–35S.
6. Lorca PM, Abbar M, Courtet P, Guillaume S, Lancrenon S, Samalin L. *Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness*. BMC Psychiatry 2013; 13: 340–357.
7. Hamann J, Kissling W, Heres S. *Checking the plausibility of psychiatrists' arguments for not prescribing depot medication*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2014; 24: 1506–1510.
8. Wheeler A, Vanderpyl J, Carswell C, Sojkovic M, Robinson E. *Explicit review of risperidone long-acting injection prescribing practice*. J. Clin. Pharm. Ther. 2011; 36: 651–663.
9. Tandon R. *Antipsychotics in the treatment of schizophrenia: an overview*. J. Clin. Psychiatry 2011; 72(supl. 1): 4–8.
10. Dz.U. 1994 Nr 111 poz. 535. *Ustawa z dnia 19 sierpnia 1994 r. o ochronie zdrowia psychicznego*.
11. Jarema M. *Leki przeciwpsychotyczne II generacji w terapii schizofrenii*. Terapia 2005; 11: 39–45.
12. Jarema M. *Strategies of long-term treatment of psychotic disorders*. W: Jarema M, Sartorius N. red. *Aspects of long-term treatment of psychotic disorders*. Neuroendocrin. Let. 2007; 28 (supl 1): 13–26.
13. Jarema M. *Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2012; 28: 51–57.
14. Lafeuille MH, Dean J, Carter V, Duh MS, Fastenau J, Dirani R. i wsp. *Systematic review of long-acting injectables versus oral atypical antipsychotics on hospitalization in schizophrenia*. Curr. Med. Res Opin. 2014; 30: 1643–1655.
15. Gentile S. *Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a comparative schematic review*. Pharmacotherapy 2013; 33: 1087–1106.
16. Park EJ, Amatya S, Kim MS, Park JH, Seol E, Lee H. i wsp. *Long-acting injectable formulations of antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia*. Arch. Pharm. Res. 2013; 36: 651–659.
17. Rauch AS, Fleischhacker WW. *Long-acting injectable formulations of new-generation antipsychotics: a review from a clinical perspective*. CNS Drugs 2013; 37: 637–652.
18. Pismo URPL z dnia 21.09.2012. *Rispolept Consta. Charakterystyka produktu leczniczego*. http://leki.urpl.gov.pl/files/RispoleptConsta_proszek_3dawki.pdf [dostęp: 20.03.2015].
19. Gopal S, Hough D, Karcher K, Naumah I, Palumbo J, Berlin JA. i wsp. *Risk of cardiovascular morbidity with risperidone or paliperidone treatment: analysis of 64 randomized, double-blind trials*. J. Clin. Psychopharmacol. 2013; 33: 157–161.

20. Citrome L, Collins JM, Nordstrom BL, Rosen EJ, Baker R, Nadkarni A. i wsp. *Incidence of cardiovascular outcomes and diabetes mellitus among users of second-generation antipsychotics*. J. Clin. Psychiatry 2013; 74: 1199–1206.
21. Fleischhaker WW, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson BR. i wsp. *Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomized, non-inferiority study*. Br. J. Psychiatry 2014; 205(2): 135–144.
22. Kane JM, Sanchez R, Zhao J, Duca AR, Johnson BR, McQuade RD. i wsp. *Hospitalization rates in patients switched from oral antipsychotics to aripiprazole once-monthly for the management of schizophrenia*. J. Med. Econ. 2013; 16(7): 917–925.
23. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Johnson BR, Forbes RA. i wsp. *Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled study*. J. Clin. Psychiatry 2012; 73(5): 617–624.
24. Tourian L, Margolese HC. *Extended-release intramuscular aripiprazole for maintenance pharmacotherapy in schizophrenia and related disorders*. Neuropsychiatry 2013; 3: 345–354.
25. Zypadhera. *Charakterystyka produktu leczniczego*. Pismo URPL z dnia 10.11.2014. <http://leki.urpl.gov.pl/files/ZypAdhera.pdf> [dostęp: 20.03.2015].
26. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP. i wsp. *Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial*. Lancet 2008; 371: 1085–1097.
27. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO. i wsp. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1209–1223.
28. Jarema M, Rabe-Jabłońska J, Pupek-Musalik D, Ostrowska L, Woźakowska-Kapłon B, Heitzman J. *Zaburzenia metaboliczne w psychiatrii – raport*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2011; 1: 1–43.
29. Xeplion. *Charakterystyka produktu leczniczego*. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/2011030497289/anx_97289_pl.pdf [dostęp: 20.03.2015].
30. Newton R, Hustig H, Lakshmana R, Lee J, Motamanrri B, Norrie P. i wsp. *Practical guidelines on the use of paliperidone palmitate in schizophrenia*. Curr. Med. Res. Opin. 2012; 28(4): 559–567.

Adres: Marek Jarema
III Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 12.12.2014
Zrecenzowano: 24.12.2014
Otrzymano po poprawie: 26.02.2015
Przyjęto do druku: 28.02.2015